

○医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について

(平成一一年四月八日)

(医薬審第六六六号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

医薬品の製造又は輸入の承認申請の取扱いについては、平成一一年四月八日医薬発第四八一号医薬安全局長通知「医薬品の承認申請について」(以下「局長通知」という。)により通知されたところであるが、その細部の取扱い等については左記によることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

記

一 承認申請書に添付すべき資料の取扱い

承認申請書に添付すべき資料(以下「添付資料」という。)については局長通知別表一及び二に示したとおりであるが、その細部の取扱いは以下のとおりとする。

(一) 局長通知別表一の二七について

その他の毒性に関する資料には、抗原性に関する資料及び依存性に関する資料が含まれる。

(二) 局長通知別表一のトについて

臨床試験成績に関する資料については、局長通知記の第二の三に基づき定められた指針等を参考に、申請医薬品の有効性及び安全性を評価するに足る症例数における試験成績を提出すること。なお、希少疾病用医薬品については、目的とする疾病の患者数が少ないことに鑑み、実施可能な症例数において有効性及び安全性が確認できる試験成績でよいものとする。

(三) 局長通知別表一のホについて

ア 副次的薬理に関する資料とは、期待した治療標的に関連しない被験物質の作用又は効果の機序に関する資料をいう。

イ 安全性薬理に関する資料とは、医薬品に対する暴露に関連した生体の生理機能における望ましくない薬理学的作用に関する資料をいう。

ウ その他の薬理に関する資料には、薬力学的薬物相互作用に関する資料が含まれる。

(四) 局長通知別表二(一)医療用医薬品について

ア (六)に該当する医薬品のホー及びへー～四の資料については、既承認医薬品等の承認申請の際に提出された資料が利用可能な場合がある。

イ (七)に該当する医薬品のうち、既承認医薬品等と剤型が同一の医薬品を当該既承認医薬品等の再審査期間(既承認医薬品等と有効成分若しくはその配合割合又は投与経路が異なることにより付された再審査期間に限る。)終了後に申請する場合は、「新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン」(平成九年五月二八日薬審第四二五号)は適用されず、ホー及びへの資料を添付することは要しない。

ウ 七に該当する医薬品のへ五の資料の収集・作成に当たっては、当分の間、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成九年一二月二二日医薬審第四八七号)を参考にすること。

エ 放射性医薬品については、科学的に正当な理由が示される場合には、二の資料の一部及びホの資料の添付を省略することができる。なお、非放射性標識用成分として新物質を含有する医薬品も(一)に分類される。

オ 生物学的製剤については、科学的に正当な理由が示される場合には、二、ホ及びへの資料の一部の添付を省略することができる。

カ 専ら疾病の診断に使用されることが目的とされる医薬品であって人の皮膚にはり付けられるもの(パッチテスト用医薬品)の添付資料の範囲は、原則として本通知別表一(一)右欄に掲げる資料とする。また、平成三年四月一七日薬発第四七一号「パッチテスト用医薬品の取扱いについて」及び同日薬審第一九五号「パッチテスト用医薬品の取扱いについて」を参考にすること。

(五) 局長通知別表二(二)一般用医薬品について

ア (二)に該当する医薬品については、当該有効成分の有効性及び安全性に関する資料を含めること。

イ 新一般用医薬品についての使用時の安全性に関する調査期間中に申請される当該新一般用医薬品と同一又は同等とみなされる一般用医薬品については、当該新一般用医薬品と同等又はそれ以上の資料を必要とする。

ウ 新一般用医薬品の使用時の安全性に関する調査終了後に申請される医薬品であって、当該新一般用医薬品と有効成分及びその分量、用法・用量、効能・効果並びに剤型が同一又は剤型の相違が軽微のものについては、(四)の②に該当する。

(六) 殺虫剤・殺菌消毒剤について

ア 殺虫剤又は殺菌消毒剤であって人体に直接使用しないものの添付資料の範囲は、原則として本通知別表一(二)右欄に掲げる資料とする。

イ (一)に該当する殺虫剤又は殺菌消毒剤の二六の資料については、皮膚粘膜刺激試験及び皮膚アレルギー試験に関する資料であること。さらに、ホ二の資料については、「一般薬

理試験ガイドライン」(平成三年一月二九日薬新薬第四号薬務局新医薬品課長通知の別添)を資料を作成するための指針とすることで差し支えないこと。また、(二)に該当する殺虫剤又は殺菌消毒剤のホーの資料については、基礎及び実地における効力を裏付ける試験に関する資料であること。

ウ (一)に該当する殺虫剤のホーの資料については、各対象害虫を用いての二ヶ所以上での試験に関する資料であること。ただし、殺ハエ効力試験成績のある場合には殺蚊効力試験成績に関する資料を、殺ごきぶり効力試験成績のある場合にはトコジラミ、ノミ及びイエダニの殺虫効力試験成績に関する資料をそれぞれ省略することができる。また、殺虫主剤の長期にわたる自然蒸散による効果を目的とした殺虫剤については、昭和四四年六月九日薬製第二二七号「蒸散剤の取扱いについて」の規定を併せ適用する。

エ (二)に該当する殺菌消毒剤については、殺菌消毒対象物における当該医薬品の残留性に関する資料を含めること。

#### (七) 新添加物を含有する医薬品について

ア 局長通知記の第二の一〇に該当する新添加物を含有する医薬品を申請する場合にあつては、当該添加物の起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料、安定性に関する資料、毒性に関する資料を添付すること。

イ 安定性に関する資料については、合理的な理由があれば、当該添加物の製剤中での安定性を示す資料をもってそれに代えることができる。

ウ 毒性に関する資料については、信頼できる実験であれば、公表文献を使用可能である。

#### 二 添付資料の省略の取扱い

次に掲げる事項に該当する場合には、添付資料の一部を省略することが可能である。

##### (一) 塩、エステルについて

有効成分の活性(有効性及び毒性)本体の化学的基本骨格が既承認医薬品等と同一(すなわち、酸塩又は金属塩であつて酸又は金属が異なるもの、エステルであつて活性本体でないアルコール基又は酸基が異なるもの)であり、効能・効果、用法・用量、毒性、副作用、薬理作用等が当該既承認医薬品等とほぼ同等と推定される医薬品については、当該有効成分と既承認医薬品等との体内動態(特に吸収)の類似の程度により、原則として以下の添付資料が省略可能である。この場合には、省略の正当性を裏付ける資料を併せて提出すること。

##### ア 毒性

反復投与毒性(長期)、生殖発生毒性、がん原性に関する資料

##### イ 薬理作用

効力を裏付ける試験、副次的薬理・安全性薬理に関する資料

##### ウ 吸収、分布、代謝、排泄

分布、代謝、排泄に関する資料

##### (二) 投与経路の変更

##### ア 毒性

投与経路の変更により、変更前の投与経路に比し医薬品の全身への暴露が増大しない場合には、原則として反復投与毒性(長期)、生殖発生毒性、がん原性に関する資料が省略可能である。この場合には、省略の正当性を裏付ける資料を併せて提出すること。

なお、投与経路の変更に伴い当該医薬品が長期に使用されるようになる場合には、相応の期間の反復投与毒性に関する資料及び必要に応じがん原性に関する資料を提出する必要がある。

##### イ 吸収、分布、代謝、排泄

原則として、医薬品が体循環血中に入った後の分布、代謝、排泄に関する資料が省略可能である。この場合には、省略の正当性を裏付ける資料を併せて提出すること。

#### 三 試験の指針

局長通知記の第二の三に規定する試験の指針は別紙のとおりとする。なお、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもこれらの指針に示された方法を固守する必要はない。また、今後、必要に応じこれらの指針の見直し又は新たな指針の制定を行う。

#### 四 医療用配合剤の取扱い

##### (一) 配合剤の範囲

ア 配合剤とは、局長通知記の第一の二(一〇)に規定するとおり、有効成分を二以上含有する医薬品をいうが、ここにいう有効成分には医薬品添加物を含まない。ただし、医薬品添加物として配合した成分であっても、その分量が薬用量に近似のものは、原則として有効成分として取扱う。

イ 次のものは、原則として配合剤として取扱う。

① 二種以上の植物からの抽出物(漢方製剤を含む。)

ウ 次のものは、原則として単味製剤として取扱う。

① 合成生成物のうち、それぞれの成分を分離、精製することが困難であり、かつ、その操作を必要としないもの

② 同一植物の抽出エキス。ただし、その各部分(根、茎、葉等)における有効成分が著しく異なっているものを用いた抽出エキスを除く

(二) 医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。

- ① 輸液等用時調製が困難なもの
- ② 副作用(毒性)軽減又は相乗効果があるもの
- ③ その他特に必要と認められるもの

(三) 新医療用配合剤の申請に当たっては、配合された有効成分の配合理由の根拠を示す資料を提出すること。当該資料は原則として臨床試験及び動物試験によるものとする。ただし、既承認医薬品等とほぼ同等と判断され、しかも配合意義が学問的に確立していると考えられるものにあつては、当該資料の添付を省略できるものとする。また、漢方製剤については、適切な成書からの当該処方引用をもって配合理由の根拠を示す資料に代えることができるものとする。

(四) 輸液、人工腎臓灌流液等であっても、新有効成分を配合するもの、配合割合を変化させることにより新たに特殊な病態の患者を対象とするもの等、総合的に評価して有効成分、配合割合等が既承認医薬品等と類似性を有すると認められないものは類似処方医療用配合剤に該当しない。

## 五 共同開発における添付資料等の取扱い

(一) 新医薬品の開発を複数の者が共同して行う場合において、以下のア及びイに掲げる条件が満たされる場合には、当該複数の者のグループ(以下「共同開発グループ」という。)の構成員の全て又は一部の者が当該新医薬品の承認申請を行う際に、他の構成員が作成した資料を用いることができるものとする。

ア 共同開発グループの各構成員が当該構成員以外の構成員が作成した資料の一切(当該資料の根拠となった資料を含む。)を利用できると及びその保管責任の履行につき当該構成員以外の構成員の協力が確保されていることをその内容に含む契約が当事者間で締結されていること。

イ 承認申請に際し、アに規定する契約書の写しが提出されること。

(二) 共同開発グループの複数の者が共同開発に係る新医薬品の承認申請を行う場合の添付資料の取扱いは以下のとおりとする。

ア 規格及び試験方法に関する資料

- ① 各申請者が同一製造方法かつ同一処方(有効成分及び添加物の含量並びに剤型を含む。以下同じ。)による新医薬品の承認申請を行う場合は、共同開発グループの構成員の一人が資料を作成し、それが提出されれば、その他の各申請者はその写しを保存しておくことでよい。
- ② 各申請者が有効成分の含量及び剤型が同一である新医薬品の承認申請を行う場合は、試験方法が同一であれば、規格及び試験方法の設定根拠に関する資料については、共同開発グループの構成員の一人が作成し、それが提出されれば、その他の各申請者はその写しを保存しておくことでよい。設定された試験方法に基づき設定された規格に適合することを確認する試験成績(実測値)に関する資料は、各申請者の承認申請に係る新医薬品ごとに作成し、提出するものとする。

イ 安定性に関する資料

- ① 各申請者が同一製造方法かつ同一処方による新医薬品(原薬を除く。)であつて包装材質及び形態が同一のもの、又は同一の原薬たる新医薬品について承認申請を行う場合は、共同開発グループの構成員の一人が資料を作成し、それが提出されれば、その他の各申請者は、自己の承認申請に係る新医薬品の安定性を自らの責任において確認し、その記録を保存しておくことでよい。
- ② 各申請者により複数の包装材質若しくは形態がある、又は処方若しくは剤型が異なる複数の製剤がある場合は、単一の申請者がこれら複数の製剤を申請する際に必要とされる安定性に関する資料が共同開発グループにおいて収集・作成され、それが提出されれば、その他の各申請者はその写しを保存しておくことでよい。

ウ 毒性、薬理作用、吸収・分布・代謝・排泄(生物学的同等性を除く。)に関する資料

共同開発グループの構成員の一人が資料を作成し、それが提出されれば、その他の各申請者はその写しを保存しておくことでよい。

エ 生物学的同等性に関する資料

- ① 各申請者が同一製造方法かつ同一処方による新医薬品の承認申請を行う場合は、それらが生物学的に同等であることを適切な試験により確認し、その記録を保存しておくことでよい。
- ② 各申請者が製造方法、処方又は剤型が異なる新医薬品の承認申請を行う場合には、それらが生物学的に同等であることを適切な試験により確認し、その資料を提出するものとする。

オ 臨床試験成績に関する資料

共同開発グループの構成員の一人が資料を作成し、それが提出されれば、その他の各申請者はその写しを保存しておくことでよい。

- (三) 共同開発グループの一部の者が共同開発に係る新医薬品の承認申請を行わなかった場合でも、当該未申請者は薬事法第一四条第四項後段に基づく基準適合性の実地調査の対象となる。

## 六 承認申請書の記載事項

承認申請書の各欄の記載事項は、別に定めるものの他、次によることとする。

### (一) 名称欄

- ア 一般的名称は、原薬たる医薬品、単味生薬及び生物学的製剤基準に記載されている製剤の場合のみ記載すること。なお、我が国における一般的名称(JAN)の定まっていないものについては、併せて命名手続きをとること。
- イ 販売名は、保健衛生上の危害の発生するおそれのないものであり、かつ、医薬品としての品位を保つものであること。また、医療用医薬品の販売名には、原則として剤型及び有効成分の含量(又は濃度等)に関する情報を付すこと。

### (二) 成分及び分量又は本質欄

成分又は本質については規格を設定することとし、有効成分又は有効本質以外の成分又は本質についてはその配合目的を記載すること。

### (三) 製造方法欄

原料の採取調製から最終包装に至るまでの全製造工程を工程に従い簡潔に記載すること。その際、申請医薬品の品質、安全性に影響を与え得る工程については、使用する溶媒、容器(又は被包)の材質等を含めその詳細を明らかにすること。

また、輸入及び国内製造を併せて承認申請する場合は、製造方法欄にその旨を明確に区別して記載すること。

### (四) 規格及び試験方法欄

局長通知記の第二の三に基づき定められた指針等を参考に必要な項目を設定すること。日本薬局方等公定書に記載の成分については、特別の理由がある場合を除いては、別紙規格でなく公定書の規格とすること。

### (五) 貯蔵方法・有効期間欄

原薬に関しては、リテスト期間を設定することができること。

### (六) 備考欄

ア 局長通知別表二左欄又は本通知別表一左欄に示された申請区分のいずれに該当するものであるかを医療用・一般用の別を含めて記載例に従い記載すること。

#### ① 新効能医薬品たる医療用医薬品の場合

(記載例) 申請区分 医療用医薬品(四)

#### ② 医療用医薬品の規格及び試験方法を変更する場合

(記載例) 申請区分 医療用医薬品(八)

#### ③ 医療用後発品の場合

(記載例) 申請区分 医療用医薬品(八)(〇〇製薬製造の×××と同じ)

#### ④ 新一般用成分を含有する一般用医薬品の場合

(記載例) 申請区分 一般用医薬品(二)

#### ⑤ 新殺虫剤たる殺虫剤の場合

(記載例) 申請区分 一般用医薬品・殺虫剤(二)

イ 新添加物を含有する医薬品を申請する場合には「新添加物含有」と記載すること。

ウ その他、日本薬局方収載品目、優先審査の適用を受けようとする品目、安定性試験継続中の品目又はキット製品を申請する場合にはその旨を、また、共同開発により複数の者が申請する場合には他の共同申請者名を記載すること。

エ 薬事法第一四条第六項に基づく承認事項一部変更承認申請の場合にあっては、変更内容の要旨を記載すること。

オ 許可申請書提出予定都道府県名を記載すること。

カ 貯蔵方法、有効期間欄にリテスト期間を設定する場合には、その旨を記載すること。

## 七 申請資料の編集方法等

### (一) 申請資料は、原則として以下の要領でまとめること。

#### ① 概説表(別紙様式参照)

#### ② 承認申請書(写)

#### ③ 添付文書(案)

#### ④ 証明書類(申請資料の収集・作成業務を統括する責任者の陳述書、GLP・GCP関連資料、共同開発に係る契約書(写)等)

#### ⑤ 承認申請書添付資料「資料概要」(症例一覧表、副作用症例一覧表等の別冊を含む。)

#### ⑥ 添付資料一覧表

#### ⑦ 添付資料(局長通知別表二に規定する資料)

#### ⑧ その他参考となる資料

- (二) 資料編集時は、以下の点に留意すること。
- ア 規格及び試験方法に関する資料等におけるTLC等の写真、毒性に関する資料等における組織写真等が不鮮明な場合には、当該写真をアルバムで別途提出すること。
  - イ 臨床試験成績に関する資料として提出される総括報告書には、付録文書のうち治験実施計画書及び症例記録用紙の見本を添付すること。この他の付録文書については、通常、申請資料に組み込む必要はないが、審査当局から要請があった場合には速やかに提出できるようにしておくこと。
  - ウ その他参考となる資料として、既承認医薬品等の効能追加、用法・用量の変更等に係る申請の場合には承認時の資料(承認書の写し、承認時の審査報告書、資料概要、添付資料一覧表等)を、また、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構による治験相談を受けた場合にはその記録に関する資料を添付すること。
  - エ 局長通知別表二―(一)の(一)から(七の二)に該当する医薬品及び同通知別表二―(二)の(一)から(三)、(四)の①に該当する医薬品にあつては、添付文書の案を提出すること。

八 その他

- (一) 厚生労働省宛に提出する申請資料の提出部数については、新医薬品については、厚生労働省分二部(正本及びその写し)及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構分一部(写し)の計三部、それ以外の医薬品については一部とすること。
- (二) 輸入医薬品にあつては、その許可申請書に当該医薬品の輸入契約書又はこれに準ずる資料を添付すること。

九 通知の改正等 略

別表1―(1) パッチテスト用医薬品

(右欄の記号及び番号は局長通知別表1に規定する資料の記号及び番号を示し、原則として、○は添付を×は添付の不要を△は個々の医薬品により判断されることを意味するものとする。以下別表1において同じ。)

左欄	右欄																									
	イ			ロ			ハ			ニ							ホ			へ						ト
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1	2	3	4	5	6	
(1) 既承認 医薬品等と その検査項 目が異なる 医薬品	○	○	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○
(2) その他 の医薬品	×	×	×	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

別表1―(2) 殺虫剤・殺菌消毒剤

左欄	右欄																										
	イ			ロ			ハ			ニ							ホ			へ						ト	
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1	2	3	4	5	6		
(1) 新殺 虫・殺菌消 毒主剤(新 有効成分含 有医薬品)	○	○	○	○	○	○	○	○	×	○	○	○	×	○	○	△	○	○	×	○	○	○	○	×	×	×	
(2) 新殺 虫・殺菌消 毒製主剤 (殺虫剤・ 殺菌消毒剤 たる既承認 医薬品等と 成分組成 (有効成分 及びその濃	○	○	○	×	×	○	△	△	△	○	△	×	×	×	△	△	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

